

UNIVERZITA KARLOVA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



KLÁRA ŠNEBERKOVÁ

IDIOPATICKÝ MALÝ VZRŮST. JE TO NEMOC?

Idiopathic short stature. Is it a disease?

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Praha 2014

Prohlášení:

„Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně, pod vedením RNDr. Daniely Zemkové, CSc. a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani žádná její část nebyla použita k získání jiného akademického titulu.“

V Praze dne 20. 8. 2014

.....
Klára Šneberková

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat své školitelce RNDr. Daniele Zemkové, CSc. za odbornou pomoc, ochotu, vstřícnost a cenné rady při zpracování textu mé bakalářské práce. Díky také patří doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. za zapůjčení literárních pramenů a jeho ochotu.

Dále bych ráda poděkovala své rodině, konkrétně mamince, která mi nejvíce pomohla při psaní této práce a svým přátelům, kteří mi byli oporou.

Abstrakt

Tato bakalářská práce je zaměřena na problematiku idiopatického malého vzrůstu. Idiopatický malý vzrůst se objevuje až u 80 % dětí, které mají poruchu růstu. Je to malý vzrůst bez prokazatelné příčiny. ISS je velmi heterogenní skupina, která bývá také označována jako děti „malé, ale zdravé“. Tyto děti mají normální délku pro gestační věk při narození, nemají žádné projevy chronického onemocnění, mají normální tělesné proporce, příjem potravy je u nich v normě a neobjevuje se u nich žádný důkaz endokrinních poruch. Většinu dětí s ISS můžeme rozdělit do dvou podskupin. První podskupinou jsou děti s familiárně malým vzrůstem, druhou podskupinou jsou děti s konstitučním opožděním růstu a puberty. Kombinace těchto dvou skupin je nejčastější příčina, díky které rodiče malých dětí vyhledají odborníka.

Práce se zaměřuje na idiopatický malý vzrůst jako takový, na jeho podskupiny, na léčbu spojenou s ISS, konkrétně na použití růstového hormonu u ISS a etické otázky spojené s touto léčbou. Další kapitola této práce bude zaměřena na geny spojené s malým vzrůstem - SHOX gen, ROR2 a NPR-B (popřípadě NPR2). V závěrečné části práce bude zmíněno i několik kazuistik.

Klíčová slova: poruchy růstu, růstový hormon, idiopatický malý vzrůst, léčba, familiárně malý vzrůst, konstituční opoždění růstu a puberty

Abstract

This bachelor thesis is focused on idiopathic short stature. Idiopathic short stature can be found at up to 80% of children, who suffer from grown diseases. It is a short stature without definite reasons. ISS is a very heterogenous group, which can be also described as children "short, but healthy". These children do have usual stature upon birth, no apparent chronic diseases, standard food intake, and they have no discoverable endocrinal disorders. Most of these children can be divided into two groups. The first group consists of children with familiar short stature, the second group consists of children with constitutional delay of growth and adolescence. The combination of these two groups is the usual cause, why the parents of short children search a medical expert.

This thesis is focused on the ISS as itself, on its subgroups, its treatment methods, especially on using growth hormones on the ISS and on ethical questions associated with this treatment. Another chapter is focused on genes associated with short stature - genes SHOX, ROR2 and NPR-B (or NPR2). The final chapter has also a few case reports.

Key words: growth failure, growth hormone, idiopathic short stature, treatment, familial short stature, constitutional delay in growth and puberty.

OBSAH:

Seznam použitých zkratk.....	2
1. Úvod.....	3
1.1. Cíle práce.....	3
2. Poruchy růstu (růstová retardace).....	4
2.1. Diagnostika poruch růstu.....	4
2.2. Řízení růstu	8
2.2.1. Hypotalamus, GHRH.....	9
2.2.2. Hypofýza, růstový hormon.....	9
2.2.3. IGF-I.....	10
2.2.4. Růstová ploténka	11
2.3. Základní skupiny	11
2.3.1. Primární porucha skeletu	12
2.3.2. Malý vzrůst v důsledku endokrinní poruchy	13
2.3.3. Malý vzrůst v důsledku chronického onemocnění	14
2.3.4. Idiopatický malý vzrůst.....	14
2.4. Malý vzrůst a psychosociální stav.....	15
3. Idiopatický malý vzrůst.....	16
3.1. Klinický obraz/projevy ISS	16
3.2. Podskupiny ISS	17
3.2.1. Konstituční opoždění růstu a puberty.....	17
3.2.2. Familiárně malý vzrůst.....	17
3.3. Geny spojené s malým vzrůstem.....	18
3.3.1. SHOX gen	18
3.3.2. ROR 2	19
3.3.3. NPR-B.....	19
3.4. Léčba ISS	20
3.4.1. Možnosti léčby v budoucnosti.....	21
3.4.2. Etické otázky.....	21
3.5. Kazuistika.....	22
3.5.1. Kazuistika č. 1	22
3.5.2. Kazuistika č. 2	24
4. Závěr.....	25
Seznam literatury.....	26

Seznam použitých zkratek

GH	growth hormone, růstový hormon
GHRH	growth-hormone-releasing hormone, hormon pro růstový hormon
IGF-I	insulin-like growth factor 1, inzulínu podobný růstový faktor
rhGH	rekombinantní lidský růstový hormon
ISS	idiopathic short stature, idiopatický malý vzrůst
IUGR	intrauterinní růstová retardace
SGA	děti malé vzhledem ke gestačnímu věku
FDA	Food and Drug administration
HCH	Hypochondroplazie
TS	Turnerův syndrom
CRI	chronická renální insuficience
PWS	Prader – Willi syndrom
FSS	Familial short stature, familiární malý vzrůst
CDGP	konstituční opoždění růstu a puberty
LWD	Léri – Weill syndrom
LMD	Langerova mesomelická dysplázie
CNP	natriuretický peptid C

1. Úvod

Růst je složitý proces, který se uskutečňuje již v prenatálním období a pokračuje až do dosažení dospělé výšky. Sledování růstu v dětství poskytuje vhled do fyziologických a patologických událostí v těle. Monitorování růstu patří v současnosti k základním metodám zdravotní péče (Bláha et al., 1990). Růst dítěte ovlivňuje několik faktorů. Mezi ně patří genetické faktory (výška obou rodičů) a environmentální faktory (výživa, prostředí, socioekonomický stav rodiny, zdravotní stav dítěte), (Lebl and Krásničanová, 1996a).

Auxologie je věda, která se zabývá růstem a rozvojem člověka. Praktický lékař ji využívá v hodnocení a měření růstu u dětí prostřednictvím široce ověřených klinických metod, identifikují se odchylky od normálu (Rogol and Hayden, 2014). Auxologická antropometrie se využívá v oblasti lékařské i klinické praxe, kde je uplatněna v diagnostice a sledování vlivu nemoci a léčby na růst a vývoj (Bláha et al., 1990).

Idiopatický malý vzrůst je malý vzrůst bez prokazatelných zdravotních příčin. Je možné, že tyto děti jsou nositelem určité patologické vlohy, ale nyní nejsme schopni ji odkrýt. V minulosti se tyto děti nazývaly jako děti „malé, ale zdravé“. V dnešní době se od tohoto termínu již upouští. Děti s ISS tvoří heterogenní skupinu a tvoří až 80% všech dětí, u kterých je podezření na růstovou retardaci. Většinu dětí s idiopatickým malým vzrůstem tvoří dvě významné podskupiny, děti s familiárně malým vzrůstem a děti s konstitučním opožděním růstu a puberty. Popřípadě děti s kombinací obou projevů.

1.1. Cíle práce

Cílem práce je nastínit problematiku poruch růstu dítěte z neznámých příčin. Nalézt odpověď na otázku, zda je idiopatický malý vzrůst nemoc, či ne.

2. Poruchy růstu (růstová retardace)

Poruchou růstu rozumíme tělesnou výšku pod 3. percentilem pro daný věk nebo růstovou rychlost dítěte pod 25. percentilem pro daný věk.

Ve Velké Británii v roce 1974 proběhla první populační studie, kdy Lacey a Perkin změřili 2000 desetiletých dětí. Pod 3. percentilem mělo svou výšku 98 dětí. Poté byly tyto děti podrobněji vyšetřeny. Výsledky ukázaly, že 82 z těchto dětí patřilo do skupiny dětí „malé, ale zdravé“, neboli normální varianta malého vzrůstu. Příčinou malého vzrůstu u těchto dětí bylo konstituční růstové opoždění, familiárně malý vzrůst nebo kombinace těchto fyziologických variant. 16 vyšetřených dětí bylo malých v důsledku zdravotní poruchy, z toho pouze jeden pacient trpěl deficitem růstového hormonu a 15 dětí mělo jiné onemocnění spojené s malým vzrůstem (Lacey and Parkin, 1974).

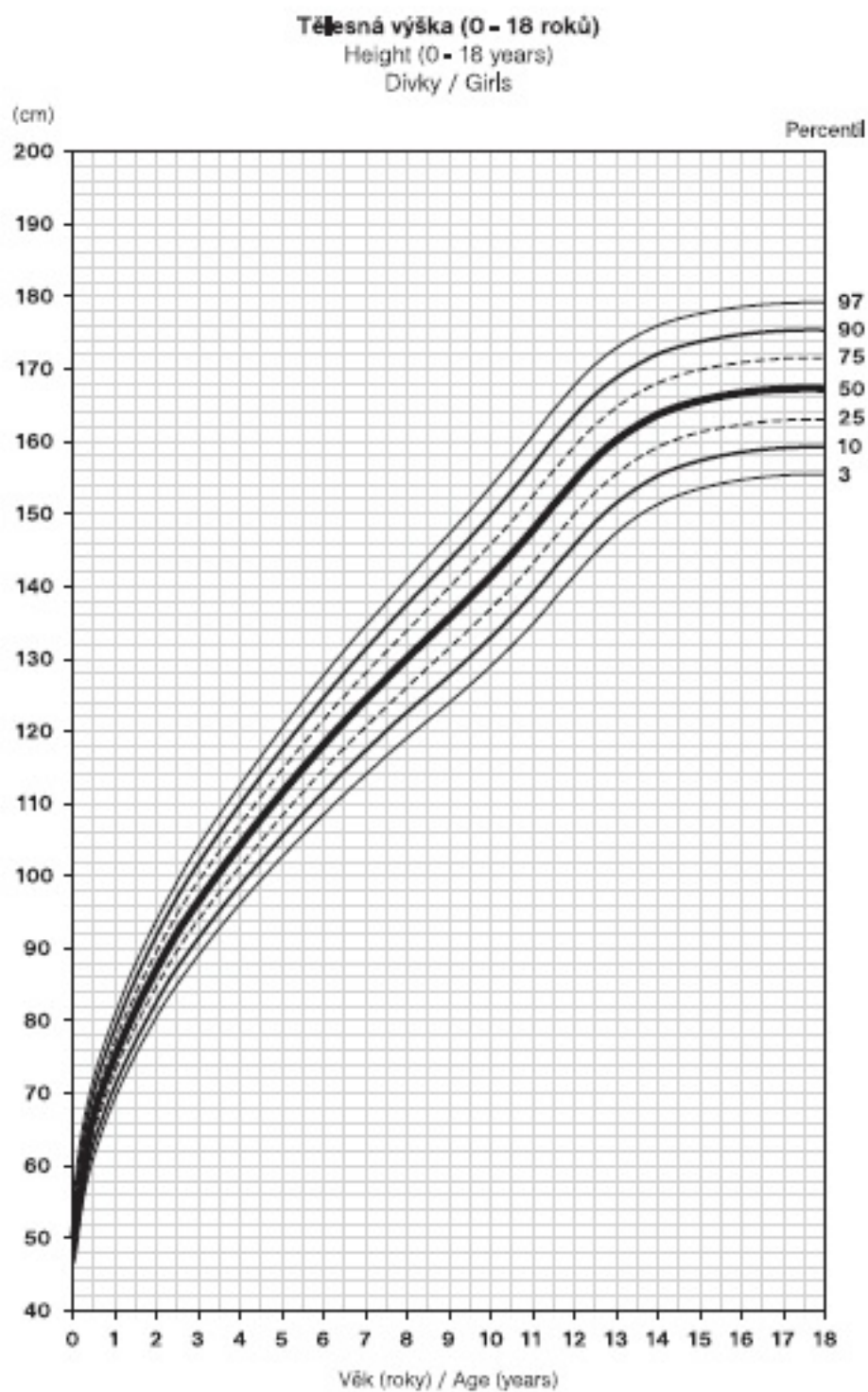
Další průzkum, který byl ještě rozsáhlejší, proběhl v roce 1981. Vimpani se svými spolupracovníky změřil 50 000 dětí. K podrobnějšímu vyšetření bylo vybráno 356 dětí, které byly menší než – 2,5 směrodatné odchylky. V 50 % šlo o děti „malé, ale zdravé“, u 30% byla porucha zapříčiněna jiným onemocněním, v 11 % šlo o deficit růstového hormonu, zbylých 9 % mělo růstovou retardaci v důsledku intrauterinní růstové retardace (Vimpani et al., 1981).

2.1. Diagnostika poruch růstu

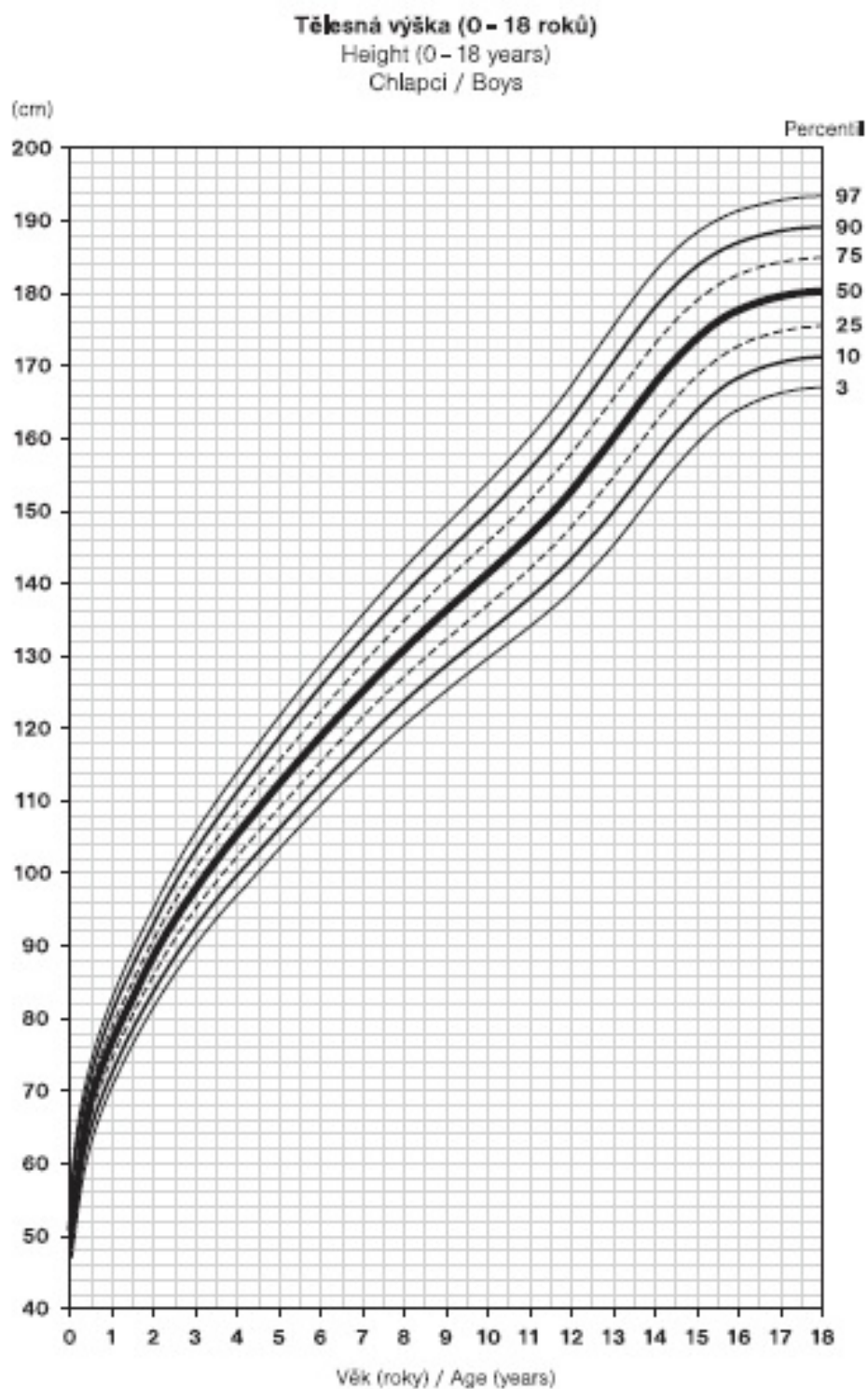
Poruchu růstu může odhalit pediatr při systematickém sledování dítěte nebo sami rodiče při obavách, že jejich dítě málo roste. Správnost a přesnost měření tělesné délky a výšky je základním předpokladem pro správnou interpretaci zjištěných hodnot. Základní pomůckou pro posouzení růstu dítěte je percentilový graf tělesné výšky (obrázky č. 1 a 2). Ten je využíván k zakreslení výšky každého dítěte a k pravidelnému hodnocení. Po zakreslení výšky dítěte do percentilového grafu je možné okamžitě porovnat aktuální výšku dítěte s jeho vrstevníky a zhodnotit tak míru odlišnosti od normálu. Pokud budeme pravidelně zakreslovat výsledky měření a monitorovat růst, zjistíme tak rychle změnu v postavení v percentilové síti ve smyslu plus či minus (Lebl and Krásničanová, 1996a).

Měření délky a výšky, hmotnosti a obvodu hlavy u kojenců a mladších dětí je základní součástí pravidelných kontrol při preventivních prohlídkách u pediatra. Na obrázku č. 3 můžeme vidět správné měření délky a výšky. Včasná identifikace abnormálních vzorců růstu

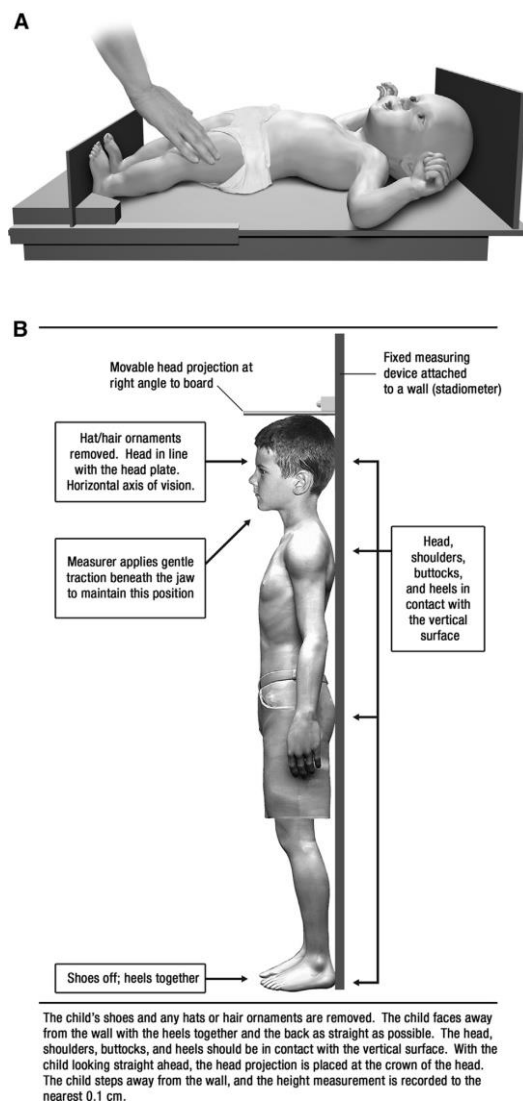
a předání do odborné péče může nabídnout dětem s poruchou růstu nebo malým vzrůstem šanci na vhodnou diagnózu, léčbu a zlepšení klinických výsledků (Rogol and Hayden, 2014). Dále jsou prováděna laboratorní vyšetření. Z těchto vyšetření můžeme zjistit, že organismus pacienta trpí onemocněním systémové povahy, které má vliv na tělesný vzrůst (Lebl and Krásničanová, 1996).



Obr. 1 Percentilový graf tělesné výšky pro české dívky od 0 do 18 let (převzato z Kobzova et al., 2004)



Obr. 2 Percentilový graf tělesné výšky pro české chlapce od 0 do 18 let (převzato z Kobzova et al., 2004)



Obr. 3 Měření délky a výšky u dětí (převzato z Rogol and Hayden, 2014)

2.2. Řízení růstu

Již ve fetálním období je růst řízen souhrou humorálních faktorů. Vedle inzulínu mají významnou úlohu i oba růstové faktory podobné inzulínu – IGF-I a IGF-II. IGF-I reguluje jak embryonální, tak i fetální a postnatální růst. Během prvního roku života se začínají uplatňovat vlivy typické pro celé další období růstu: genetický růstový potenciál a působení osy růstový hormon – IGF-I (Lebl and Krásničanová, 1996a).

2.2.1. *Hypotalamus, GHRH*

GHRH je v lidském hypotalamu přítomen ve dvou formách složených ze 40 i 44 aminokyselin. Plnou biologickou aktivitu zajišťuje pouze prvních 29 aminokyselin na aminovém konci řetězce. Gen pro GHRH je lokalizován na 20. chromozomu a kóduje prohormon, který je složený ze 108 aminokyselin (Jenšovský, 2000). GHRH se váže na receptory na membráně somatotropních buněk a specificky stimuluje nejen syntézu, ale i sekreci růstového hormonu (Barabutis and Schally, 2010). Receptor pro GHRH patří do skupiny receptorů spojených s G-proteinem se sedmi transmembranózními úseky (Lebl and Zapletalová, 2004).

2.2.2. *Hypofýza, růstový hormon*

Růstový hormon je polypeptid s jedním řetězcem. Je tvořen neglykozylovaným řetězcem složeným ze 191 aminokyselin. Gen pro lidský GH je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu a je součástí komplexu celkem pěti genů. Růstový hormon je syntetizován, skladován a vylučován do oběhu somatotropními buňkami předního laloku hypofýzy. Lidská hypofýza obsahuje přibližně 5 – 15 mg GH (Jenšovský, 2000). Růstový hormon se vydává do krve v krátkých impulzech, mezi pulzy je jeho hladina v krvi nízká (Lebl and Krásničanová, 1996a).

Podávání růstového hormonu dětem s jeho deficitem začalo před více než 50 lety. První růstový hormon byl připraven ze zvířecí hypofýzy, brzy ale bylo zjištěno, že u člověka je účinný pouze růstový hormon, který je získaný z hypofýz primátů. První extrakt růstového hormonu z lidských hypofýz byl vyroben v roce 1956. V roce 1957 bylo poprvé krátkodobě léčeno dítě, které mělo deficit růstového hormonu (Beck et al., 1958). Před 40 lety byl poprvé růstový hormon k dispozici k použití (Rosenfeld, 2005). Počáteční znalosti farmakokinetiky GH byly omezené především díky nedostatku tohoto léku. Tento problém byl vyřešen vývojem rekombinantního lidského GH (Lebl and Zapletalová, 2000). V roce 1985 schválený rekombinantní lidský růstový hormon nahradil lidskou hypofýzu, která byla stažena kvůli bezpečnosti. Během následujících dvou let se endokrinologové a výrobci rhGH snažili díky klinickým studiím prokázat, že léčba rhGH by mohla zlepšit tempo růstu a případnou výšku nejen u dětí s nedostatkem GH, ale i Turnerova syndromu (TS), chronické renální insuficience (CRI), SGA, Prader – Willi syndromu (PWS) nebo idiopatického malého vzrůstu (ISS), (Allen and Fost, 1990).

U nás v Československu byl již v sedmdesátých a osmdesátých letech dobře organizován sběr kadaverózních hypofýz. Ještě na území ČSSR byl růstový hormon extrahován a kvalitně purifikován. Získaný extrakt byl exportován a za část utržené sumy bylo dováženo malé množství extrakčního GH, které ale ani zdaleka nepokrylo potřebu všech postižených dětí. Mezi lety 1985 a 1987 se léčení u dětí s deficitem GH zcela zastavilo. V roce 1990 nakonec sdružení, které zde bylo založeno, získalo určité prostředky a nakoupilo první rekombinantní růstový hormon. Od roku 1992 je GH plně hrazen ze zdravotního pojištění (Lebl and Zapletalová, 2000).

Deficit GH se může v dětství projevit kdykoliv a s různým stupněm vyjádření příznaků. U dětí, které mají nedostatečný vzrůst, lze najít řadu různých příčin deficitu růstového hormonu. Sekrece GH se u nich pohybuje v rozmezí od zcela nulové až po normální vylučování. Nedostatek růstového hormonu byl stanoven ve vztahu ke koncentraci vrcholu GH, který byl dosažen během provokativního testu s cut-off hodnotami různé od 0,5 do 5 nh ml (Jørgensen et al., 1989).

2.2.3. *IGF-I*

IGF – I je inzulínu podobný růstový faktor, je účinným mitogenem a ovlivňuje i řadu metabolických dějů. Tato látka je produkována především v játrech (Baker et al., 1993), přestupuje do krevního oběhu a krví se dostává ke svým cílovým tkáním. Pro regulaci růstu je důležitá sekrece IGF-I v buňkách růstové ploténky, díky níž se v ní dosahuje řádově vyšších koncentrací. Sekreci IGF-I indukuje růstový hormon po vazbě na receptor (Lebl and Krásničanová, 1996a). Sekreci IGF-I také ovlivňuje výživa, imunitní systém (např. zánět), (Lebl et al., 2000) a míra pohybové aktivity.

Růstový hormon bez IGF-I růst ovlivnit nedokáže (Lebl and Krásničanová, 1996a). Růstový hormon je spolu s růstovým faktorem podobným inzulínu I (IGF – I) jednou z klíčových substancí hormonálního systému, jehož úkolem je regulovat růst, buněčnou proliferaci a diferenciaci a proteosyntézu, a pro který se vžilo označení osa GH – IGF – I (Lebl, Krásničanová, and Horká, 2000).

Již v roce 1993 byla provedena studie, která prokázala, že při vyřazení genu IGF-I došlo ke snížení porodní hmotnosti o 40% a zároveň i k pozdějšímu omezení tělesného růstu (Baker et al., 1993). O 3 roky později Woods et al. (1996) potvrdil, že IGF-I zprostředkovává většinu účinku na růst po porodu. V prvním prenatálním období má IGF vliv na růst plodu. U dětí,

kteře měly vrozený deficit GH nebo defekt v genu GH – receptorů, se prokázalo pouze mírné zpomalení růstu po narození.

2.2.4. *Růstová ploténka*

Růstová ploténka je vysoce organizovaná struktura chrupavky. Je přítomna v dlouhých kostech a umožňuje růst do délky. Nachází se na oblastech metafýzy, mezi koncovými epifýzami a diafýzou. Při růstu podélných kostí hrají růstové ploténky klíčovou roli (Hunziker, 1994). Další důležitou roli v chrupavce hrají chondrocyty. Mají svou roli při osteogenezi a ovládají podélný růst kostí (Karsenty and Wagner, 2002). Při intersticiálním růstu kosti se buňky chrupavky (chondrocyty) neustále dělí, dozrávají a zvětšují se a ploténka na epifyzární straně přirůstá. Naopak na diafýze je chrupavčitá tkáň ploténky stejným tempem přeměňována na kostní tkáň. V určité fázi se celá růstová ploténka změní na kostní tkáň a celá kost přestane růst (Jelínek et al., 2003). Chondrocyty v růstové chrupavce jsou citlivé na mechanické i hormonální podněty, které mohou ovlivnit jejich funkci, jako jsou hormonální, nutriční a genetické faktory a životní prostředí, všechny tyto faktory přispívají k dokončení dospělé výšky (van der Eerden, Karperien, and Wit, 2003). V oblasti růstové chrupavky navozuje IGF-I proliferaci osteoblastů a chondroblastů, tím zajišťuje růst kostí do délky (Nillson et al., 1994).

Po mnoho let byla osa GH – IGF – I brána jako centrální regulátor růstu v dětství. Nedávný pokrok v genetice a molekulární biologii ukázal další klíčové regulátory lineárního růstu, včetně CNP, parakrinního faktoru, který pozitivně reguluje růst na růstové ploténce. Studie zdůraznily důležitou úlohu CNP v normálním vzrůstu, v malém vzrůstu a nadměrném vzrůstu a CNP analogy mohou poskytnout nový terapeutický přístup k poruchám růstu (Lorget et al., 2012).

2.3. **Základní skupiny**

Děti s růstovou retardací lze rozdělit do čtyř hlavních skupin (Lebl, 2004):

- Primární poruchy skeletu
- Malý vzrůst v důsledku endokrinní poruchy
- Malý vzrůst v důsledku chronického onemocnění
- Idiopatický malý vzrůst

2.3.1. Primární porucha skeletu

U dětí s primární poruchou skeletu jsou typické zcela normální hladiny cirkulujících hormonů, včetně IGF – I, biologický věk není nijak významně opožděn, ale jejich tělesný vzrůst je u většiny případů disproporcionální (Lebl, 2004). Disproporcionální vzrůst je zapříčiněn narušením procesů na růstové ploténce (Velinov et al., 1994). V této skupině je klasickým příkladem achondroplazie a hypochondroplazie (mírnější varianta achondroplazie). Růst skeletu je narušen i u většiny chromozomálních aberací. Fetální a postnatální růst skeletu je narušen u dětí s některými genetickými syndromy, které ovlivňují buněčný cyklus. U Turnerova syndromu je příčinou haploinsuficience SHOX genu v důsledku chybějícího jednoho X – chromozomu nebo jeho části. U syndromu Léri – Weill je příčinou mutace nebo delece SHOX genu na X – chromosomu v heterozygotní formě (Lebl, 2004). Kostní dysplázie se mohou projevit většinou v prvních letech života. Většina z nich je vzácná. Důležité u kostních dysplázií je přesné změření obvodu hlavy, výšky a délky končetin (Hermanuseen et al., 2013).

Achondroplazie je nejčastější genetická forma malého vzrůstu, pro kterou ale v současné době neexistuje účinná léčba (Yasoda et al., 2004). Achondroplazie je stav spojený s nepřiměřeným malým vzrůstem (Trotter and Hall, 2005), projevujícím se jako forma končetin trpasličího vzrůstu. Dalším projevem je brachycefalická lebka a nápadně vyklenuté čelo (Horton, Hall, and Hecht, 2007). Achondroplazie se může objevit díky dědičnosti od rodičů, nicméně většina mutací (chyb v DNA) se může objevit tzv. *de novo*. (Velinov et al., 1994). Postihuje více než 250 000 jedinců na celém světě (Horton, Hall, and Hecht, 2007). Průměrná konečná výška u achondroplazie je v rozmezí od 100 cm do 140 cm (Hermanuseen et al., 2013).

Hypochondroplazie (HCH) je dědičný stav, který se dědí autozomálně dominantním přenosem. Diagnózu lze stanovit pouze rentgenovým vyšetřením (Walker BA et al., 1971). Hypochondroplazie je mírnější varianta achondroplazie (Merrer et al., 1994). Naopak od achondroplazie se malformace u hypochondroplazie nemanifestuje při narození. Hypochondroplazie je onemocnění, které je charakterizované malým vzrůstem, mikromélií a bederní lordózou (Rousseau et al., 1996). Podle závažnosti je průměrná konečná výška u chlapců v rozmezí od 145 cm do 165 cm. U dívek se toto rozmezí pohybuje od 130 cm do 150 cm (Hermanuseen et al., 2013).

Intrauterinní růstová retardace je diagnostikována u dětí, jejichž porodní hmotnost nebo porodní délka je nižší než – 2 směrodatné odchylky vzhledem k jejich gestačnímu věku (Saenger et al., 2007). IUGR se může vyskytnout až u 10 % těhotenství s podstatně zvýšenou perinatální morbiditou a mortalitou. Mnoho dětí je malých v důsledku podvýživy z chronické progresivní děložně placentární nedostatečnosti. Růst plodu ovlivňuje několik faktorů. Například embryonální infekce, genetické faktory, různé léky (Seeds, 1984), socioekonomická úroveň matky nebo onemocnění matky. K většímu riziku SGA/IUGR vedou i častá otěhotnění (Koloušková and Lebl, 2004) Mezi nejdůležitější faktory, které vedou k IUGR, respektive SGA, patří kouření a nadměrné užívání alkoholu u matky (Hermanuseen et al., 2013). U většiny dětí, které byly postiženy intrauterinní růstovou retardací, se po narození objeví tzv. catch-up růst, neboli růstový výšvih. Většina takovýchto dětí svoji retardaci překoná do 2 let věku. Výjimkou je 10 – 15% dětí, u nichž k tomuto catch-up růstu nedochází a dále pokračuje růstové opožďování (Koloušková and Lebl, 2004).

2.3.2. Malý vzrůst v důsledku endokrinní poruchy

Skutečné endokrinopatie tvoří pouze malou část celkového počtu dětí, které přijdou za endokrinologem kvůli malému vzrůstu (Lebl and Krásničanová, 1996b). Včasné rozpoznání a správná diagnóza je velmi důležitá. Endokrinopatie nenarušuje pouze růst, ale ovlivňuje nepříznivě i celkový zdravotní stav dítěte. Ve většině případů jsou tyto poruchy dobře léčitelné a postižení pacienti mohou dosáhnout normálních hodnot dospělé výšky, za předpokladu, že léčba je zahájena včas.

U získané hypotyreózy, vrozeného nebo získaného deficitu růstového hormonu, vrozené necitlivosti k růstovému hormonu (Laronův syndrom), případně i nadbytku glukokortikoidů (Cushingův syndrom) je malý vzrůst prvním nápadným projevem (tabulka 1). Tyto děti mají také opožděný biologický věk a sníženou růstovou rychlost.

Naopak u předčasné puberty nebo předčasné pseudopuberty, včetně kongenitální adrenální hyperplázie, je malý vzrůst až jako pozdní následek. Včasná diagnostika a správně vedená léčba poruch by neměla vést ke snížení dospělé výšky (Lebl, 2004).

Endokrinní porucha	Diagnostický význam malého vzrůstu	Léčba
Deficit růstového hormonu	První příznak	Růstový hormon
Laronův syndrom	První příznak	Rekombinantní IGF-I
Hypotyreóza	Často první příznak	L-tyroxin
Cushingův syndrom/ Cushingova nemoc	Spolu s nadváhou první příznak	Operační odstranění tumoru nadledviny/hypofýzy
Předčasná puberta	Pozdní následek	Analoga GnRH
Předčasná pseudopuberta, včetně kongenitální adrenální hyperplazie	Pozdní následek	Podle typu poruchy

Tabulka 1: Tabulka endokrinních poruch (převzato z Lebl, 2004)

2.3.3. Malý vzrůst v důsledku chronického onemocnění

U většiny chronických onemocnění, které postihují rostoucí organismus jako celek, dochází k růstové retardaci. U některých z těchto nemocí může být růstová retardace tím prvním příznakem, který přivede pacienta k lékaři (Lebl and Krásničanová, 1996a). Spektrum nemocí, které nepříznivě ovlivňují růst je široké a většina z nich ovlivňuje hormonální osu (IGF-I), případně kalciofosfátový metabolismus nebo přímo růst kostí.

Úprava růstové dynamiky je u dětí s tímto onemocněním závislá na úspěšném léčení základního onemocnění. U některých diagnóz byl prokázán pozitivní efekt léčby růstovým hormonem a to zejména u dětí s chronickou renální insuficiencí. U jiných diagnóz však léčba růstovým hormonem selhává, například u Crohnovy nemoci (Lebl, 2004).

2.3.4. Idiopatický malý vzrůst

U pacientů s ISS jsou konkrétní příčiny vyloučeny. ISS představuje malou postavu z neznámé příčiny a je charakterizován normální odpovědí růstového hormonu v průběhu stimulace (Vlaski et al., 2013).

2.4. Malý vzrůst a psychosociální stav

Studie, která zahrnovala 16 dětí (ve věku 7-12 let) s achondroplazií ukázala při porovnání s kontrolními subjekty, že děti s achondroplazií měly více problémů s chováním a méně sebevědomí. Pacienti byli sociálně odstrčeni, měli emoční problémy, měli nižší úroveň školních výsledků, byli méně adaptabilní (Csapo, 1991). I další studie potvrzuje, že malý vzrůst spolu s dalšími sociálními a fyzickými faktory ovlivňuje život těchto pacientů (Gollust et al., 2003).

U dětí s SGA/IUGR se ukázalo, že léčba růstovým hormonem má příznivý vliv na psychický vývoj dítěte. Podávání růstového hormonu vede například k nárůstu svalové hmoty. Děti jsou tedy potom výkonnější a stačí svým vrstevníkům. Tato léčba by měla být nejlépe zahájena před nástupem do školy. Nicméně jaký vliv má léčba na metabolismus z dlouhodobého hlediska bude vyžadovat delší studie (Koloušková and Lebl, 2004).

U mnoha dětí, které mají poruchu růstu, se objevily také behaviorální problémy, ty se ale v průběhu léčby růstovým hormonem zlepšily. Znatelné zlepšení může být v souvislosti například s nepřímým účinkem růstového hormonu na mozek nebo s domnělými hodnotami spojené se zvýšenou výškou. A je vůbec důležité se zaměřit pouze na výšku u těchto dětí? Tyto pacienti totiž mají i další problémy, které mohou ovlivnit jejich kvalitu života stejně tak, jako malý vzrůst. Byly prezentovány výsledky, které naznačují, že kombinace léčby růstovým hormonem s kognitivně-behaviorálním poradenstvím může být účinnější, než léčba růstovým hormonem samotná (Stabler et al., 1998).

3. Idiopatický malý vzrůst

Již v roce 1970 se začalo pracovat s osobami s „normální variantou malého vzrůstu“ (Rudman et al., 1981). Idiopatický malý vzrůst je vzrůst s malou postavou bez prokazatelné zdravotní poruchy. Tento termín byl použit již v roce 1975 bez přesné statistické definice (Sizonenko et al., 1975). Idiopatický malý vzrůst je označován také jako normální varianta malého vzrůstu nebo malá postava z nedefinované příčiny (M. M. Lee, 2006). Většinu dětí s idiopatickým malým vzrůstem tvoří dvě významné podskupiny, děti s familiárně malým vzrůstem a děti s konstitučním opožděním růstu a puberty. (Wit et al., 2008).

ISS je auxologicky definováno u pacientů o výšce menší než -2 SD skóre (SDS) bez zjištění nemoci u dětského endokrinologa, včetně stimulovaných hladin GH. ISS může být rizikovým faktorem pro psychosociální problémy, ale skutečná psychopatologie je vzácná (P. Cohen et al., 2008).

Prokázalo se, že se u dětí s idiopatickým malým vzrůstem vyskytují mutace či polymorfismy v genech, které souvisejí s malým vzrůstem. A další výzkumy na těchto genech, by mohly přispět k lepšímu pochopení idiopatického malého vzrůstu (Attie, 2000).

3.1. Klinický obraz/projevy ISS

Děti s ISS jsou podle výzkumu štíhlejší než většina populace (Thibault et al., 1993). Tyto děti představují největší část z růstově retardovaných dětí, v minulosti se nazývaly jako děti „malé, ale zdravé“ (short – normal). Jelikož se dá očekávat, že alespoň část dětí s ISS jsou nositelem určité patologické vlohy, tak se již od tohoto termínu upouští. Konkrétní patologickou vlohu, kterou tyto děti v sobě mohou mít, stále nejsme schopni poznat (Lebl, 2004). Děti s idiopatickým malým vzrůstem mají normální porodní délku vzhledem k jejich gestačnímu věku, normální tělesné proporce, normální příjem potravy, nemají žádný projev chronického organického onemocnění, žádné psychické onemocnění nebo závažné emoční poruchy a není u nich žádný důkaz o nedostatku endokrinního původu. Při potvrzení výše uvedených podmínek zůstane velký počet dětí s malým vzrůstem, jehož etiologie zahrnuje pacienty s geneticky malým vzrůstem nebo familiárně malým vzrůstem (Vlaski et al., 2013).

Tempo růstu v průběhu celého procesu může být buď pomalé, nebo normální (Ranke, 1996). Jak už bylo výše řečeno, idiopatický malý vzrůst představuje malou postavu z neznámé příčiny a je charakterizován normální odpovědí růstového hormonu v průběhu stimulace zkoušek a to bez dalších onemocnění, normální tělesné hmotnosti a délky při narození (Vlaski et al., 2013).

Kritéria pro idiopatický malý vzrůst se v průběhu času značně lišila. Máme důkazy, že hormonální léčba může mít i za následek významné zlepšení psychosociálního fungování (Visser-van Balen, 2006). Periferní necitlivost GH může být základem pro idiopatický malý vzrůst u dětí. Nicméně klinické a biochemické prvky částečné necitlivosti GH nebyly dosud jednoznačně objasněny a identifikace těchto pacientů je stále obtížná (Salerno et al., 2013).

3.2. Podskupiny ISS

3.2.1. Konstituční opoždění růstu a puberty

Konstituční opoždění růstu a puberty (CDGP) je bráno jako normální varianta růstu a očekává se tedy, že tyto děti budou růst delší dobu, než je průměr a jsou schopné dosáhnout výšky, která je běžná pro jejich genetický potenciál (LaFranchi, Hanna, and Mandel, 1991). Důkazy naznačují, že adekvátní růstový hormon a gonádní steroidy jsou nezbytné pro dosažení normální rychlosti růstu v pubertě. Opožděný nástup puberty nebo konstituční opoždění růstu a puberty je klasický jev, který se vyskytuje zejména u chlapců (Houchin and Rogol, 1998). Konstituční opoždění růstu a puberty je nejčastější důvod pro předání malých dětí do rukou dětského endokrinologa. Jsou-li rodiče podprůměrné výšky, dojde při opoždění puberty k poklesu pod 3. percentil. Typické pro tyto děti je malá postava se zpožděním kosterního věku a pozdní sexuální zrání. I když tato diagnóza byla považována za normální variantu růstu a vývoje, neobešla se bez fyzických a psychosociálních důsledků (Frank, 2003).

Budeme-li korigovat výšku dítěte na jeho biologický věk, bude jeho výška odpovídat rodičovské predikci. Tato diagnóza může být „dobrou zprávou“ pro pacienta, protože ve většině případů růstová predikce těchto dětí odpovídá biologickému věku, nikoli kalendářnímu. Dospělá výška bude tedy významně vyšší, než by odpovídalo momentální výškové pozici dítěte mezi jeho vrstevníky. Nicméně puberta v některých případech nastoupí v souladu s věkem kalendářním a výsledná výška se tímto zhorší (Lebl, 2004).

3.2.2. Familiárně malý vzrůst

FSS je předpokládaná diagnóza pro děti, jejichž měření výšky v daném věku je nižší než normální rozmezí (pod -2 SD), které odpovídá předpovědi podle výšky jejich rodičů a to jak v průběhu dětství, tak i v dospělosti (Ranke, 1996).

Diagnózu familiárně malého vzrůstu můžeme stanovit tak, že na pravý okraj percentilového grafu zakreslíme výšku rodiče stejného pohlaví a poté výšku rodiče opačného pohlaví korigovanou na pohlaví dítěte. Střední bod mezi těmito hodnotami je nejpravděpodobnější dospělou výškou pacienta. Výška dítěte s familiárně menším vzrůstem bude ve fázi od věku 2 let do věku obvyklého pro počátek dospívání v percentilovém pásmu, které odpovídá rodičovské predikci (Lebl, 2004).

3.3. Geny spojené s malým vzrůstem

Polygenní dědičnost je způsob dědičnosti znaku choroby, který není podmíněn pouze jediným genem, ale několika geny. Každý gen má pouze částečný účinek na vyjádření daného znaku.

V současné době nám k rozšíření exaktních diagnostických postupů přispěl rozvoj molekulární biologie. Ten nám umožnil rozpoznání genů, které se přímo, či nepřímo vážou ke specifickým poruchám (Zapletalová, 2004)

3.3.1. SHOX gen

SHOX gen je oficiální zkratka genu. SHOX gen má instrukce pro výrobu proteinu, který reguluje aktivitu jiných genů. Na základě této role se SHOX gen nazývá transkripční faktor. SHOX gen je součástí velké rodiny s homeoboxem genů, které působí v průběhu časného embryonálního vývoje. Konkrétně SHOX gen má zásadní význam pro vývoj skeletu. To hraje zvláště důležitou roli v růstu a zrání kostí na končetinách (“SHOX - Short Stature Homeobox”, 2014).

O haploinsuficienci je známo, že způsobuje malý vzrůst, u většiny případů je tělesný vzrůst mírně disproporcionální. Typickým představitelem haploinsuficience SHOX genu, která vzniká v důsledku ztráty jedné alely v SHOX genu, je Turnerův syndrom (Rappold et al., 2002). U Turnerova syndromu je malý vzrůst téměř konstantním příznakem. Růstová retardace je často prvním příznakem a u některých dívek to může být i pouze jediný znak (Zapletalová and Lebl, 2004).

Dalšími představiteli haploinsuficience SHOX genu jsou Léri-Weill syndrom, Langerova mesomelická dysplázie jako homozygotní forma Léri-Weill syndromu a idiopatický malý vzrůst (Zinn et al., 2002). Léri-Weill (LWD) a Langerova mesomelická dysplázie (MLD) jsou způsobeny mutacemi v SHOX genu (Thomas et al., 2004), mají za

následek disproporcionální růst (mezomélie) (Zapletalová and Lebl, 2004). U pacientů s Langerovým syndromem jde o velmi těžkou poruchu růstu (-7 SDS) následkem výrazného zkrácení končetin, které je nápadně již od raného věku. Defekt SHOX genu byl díky četným studiím prokázán přibližně u 2-3 % dětí s ISS, ve většině případů to bylo u typu familiárně malý vzrůst. U těchto dětí nebyly v době diagnózy patrné žádné kosterní změny, a pokud ano, tak byly jen velmi nenápadně vyjádřeny. U všech dětí s familiárně malým vzrůstem by mělo být pomyšleno na insuficienci SHOX genu. Již z několika důvodů je důležité včasné rozpoznání deficitu SHOX genu. Například včasné rozpoznání vede k přesné diagnostice růstové poruchy (Zapletalová, 2004). Těmto pacientům léčba růstovým hormonem pomáhá.

3.3.2. *ROR 2*

ROR2 je receptor, který patří do ROR rodiny receptorů tyrosin kináz. U receptoru ROR 2 bylo prokázáno, že hraje klíčovou roli ve vývoji morfogeneze, nicméně přesné signalizační události, které ROR2 zprostředkovává, nám stále nejsou jasné (Oishi et al., 2003). Tento protein je zodpovědný za aspekty kostí a růstu chrupavky. Mutace v tomto genu je příčinou autosomálně recesivního Robinowa syndromu a autozomálně dominantní brachydaktylie typu B (Schwarzer et al., 2009). Protein se podílí na počátku vývoje chondrocytů a je důležitý pro růst a vývoj chrupavky. Mutace či polymorfismy v tomto genu mohou být i příčinou idiopatického malého vzrůstu.

3.3.3. *NPR-B*

NPR-B je transmembránový receptor, který je exprimován na růstové ploténce. Heterozygotní mutace genu NPR2 může být příčinou ISS. NPR2 se nachází na chromozomu 9, který byl identifikován vazbou a analýzou segregace jako lokus pro vzrůst (Xu et al., 2002). Ukázalo se, že heterozygotní mutace v NPR2 jsou spojeny s malým vzrůstem. U idiopatického malého vzrůstu se prokázalo, že 1 z 30 jedinců s ISS je nositelem NPR2 mutací (Olney et al., 2006).

3.4. Léčba ISS

U léčby je velmi důležitá diagnostika, abychom vyloučili endokrinní nebo chronická onemocnění nebo jejich včasný záchyt a k tomu zvolit adekvátní léčbu. Děti s ISS jsou v klinické praxi považovány za variantu normálu, nejsou léčeny pro malý vzrůst (Lebl, 2004). Léčba růstovým hormonem nevedla k výraznému zlepšení výšky v dospělosti, ani neprokázala zlepšení v psychosociální oblasti (Pasquino et al., 2001). Pokud je již léčba zahájena, je cílem léčby dosažení normální výšky a normálního růstu během dětství (Vlaski et al., 2013).

Na konferenci, která proběhla v Miláně v roce 2013, se sešly dva rozdílné názory na použití růstového hormonu u dětí s idiopatickým malým vzrůstem. Američan P. Cohen nejprve shrnul, že léčba růstovým hormonem byla schválena Ve Spojených státech a dalších zemích, již před 10 lety. Dále představil výsledky prováděné studie, které prokázaly, že vhodné použití růstového hormonu vedlo ke zvýšení konečné výšky až o 1 SD, přibližně o 7,5 cm. Naopak tato léčba stále není oficiálně schválena v Evropě (Cohen, 2013) Ve studii, kterou představil M. O. Savage se terapie hGH u dětí s idiopatickým malým vzrůstem ukázala, jako velmi neefektivní. Děti malých rodičů a bez opožděného kostního věku reagovaly na tuto léčbu velmi špatně. Léčba růstovým hormonem u dětí s ISS je stále v evropských zemích experimentální a obecně se nedoporučuje (Savage, 2013).

Ve spojených státech a dalších 7 zemích regulační orgány schválily možnost léčby růstovým hormonem v dávkách až 53mg/kg/ . d, pro děti menší než -2,25 SDS. Za úspěšný první rok a kladnou odpověď na léčbu růstovým hormonem se považuje zvýšení výškového SDS o více než 0,3 až 0,5 (Cohen et al., 2008)

Krátkodobé podávání růstového hormonu u dětí s idiopatickým malým vzrůstem vede ke zvýšení tempa růstu. V této studii bylo 121 dětí s ISS, všichni pacienti měli počáteční výšku pod třetím percentilem, nízké tempo růstu a maximální stimulaci sérové koncentrace růstového hormonu, alespoň 10 ug na litr. Pacienti byli léčeni růstovým hormonem po dobu 2 – 10 let. Díky výsledkům bylo zjištěno, že dlouhodobé podávání růstového hormonu u dětí s ISS může zvýšit výšku dospělého jedince na úroveň předpokládané výšky v dospělosti a nad výšku neléčených kontrolních dětí (Hintz et al., 1999). Naproti tomu, jiné dlouhodobé studie ukázaly, že zlepšení rychlosti růstu je provázeno zrychlením vyžívání kostí s následným nárůstem průměrné výšky o pouhé 3 cm, ale s velkými interindividuálními rozdíly a léčba GH by tedy dětem s ISS neměla být doporučována (Juul, 2000). Léčba růstovým hormonem zvyšuje tempo růstu v prvním roce, zde jsou ale spory, jaký to má vliv na konečnou výšku. Je

obtížné získat homogenní výsledky o vlivu léčby, protože populace ISS je velmi heterogenní (Pedicelli et al., 2009).

3.4.1. Možnosti léčby v budoucnosti

Běžné lékařské možnosti pro léčbu závažných poruch růstu mají omezenou účinnost. Nedávné studie zjistily řadu parakrinních faktorů, které působí na růstovou ploténku a mohou pozitivně regulovat chondrogenézi. Představa o možnostech léčby v budoucnosti je, zaměřit se na cílenou léčbu speciálně na růstové ploténce, čímž by se mohly rozšířit farmakologické přístupy k léčbě kostních dysplázií a jiných závažných forem lineárních poruch růstu (Lui et al., 2014).

3.4.2. Etické otázky

Již v minulosti proběhly diskuze v endokrinologii, zda je správné předepisování léčby růstovým hormonem u dětí, u kterých nebyla prokázána žádná zdravotní příčina. Objevilo se mnoho morálních, lékařských, ale i filozofických otázek k této léčbě (Verweij and Kortmann, 1997). Existují debaty, zda zisk v rámci cm, které léčba růstovým hormonem nabízí, je i u jinak zdravých dětí výhodou. Některé studie naznačují, že ISS může být spojeno s psychosociální poruchou a není spojena s fyzickým zdravotním postižením (Wheeler et al., 2004).

Studie, která byla provedena v roce 2006, zjistila, že odhadované náklady na účinnost léčby růstovým hormonem u dětí s ISS je přibližně 52 000 dolarů na 2,54 cm (Lee et al., 2006). Stále přetrvává spor mezi odborníky, zda by měl být GH použit v této indikaci. Je také důležité zvážit náklady na léčbu a rizika léčby u ISS (Dunkel, 2006).

3.5. Kazuistika

3.5.1. *Kazuistika č. 1*

Jedenáctiletý chlapec, jménem Karel. Učí se dobře, jezdí na kole a každou zimu tráví dva týdny na horách. Chlapec se nikdy necítil nemocný, ale zlobí ho jeho malá postava, jeho spolužáci ho převyšují o hlavu a snadno ho přeperou. Otázka rodičů je, proč je jejich syn tak nápadně malý a zda by nemohl dostat nějaké léky, které by jeho růst urychlily.

Vyšetření:

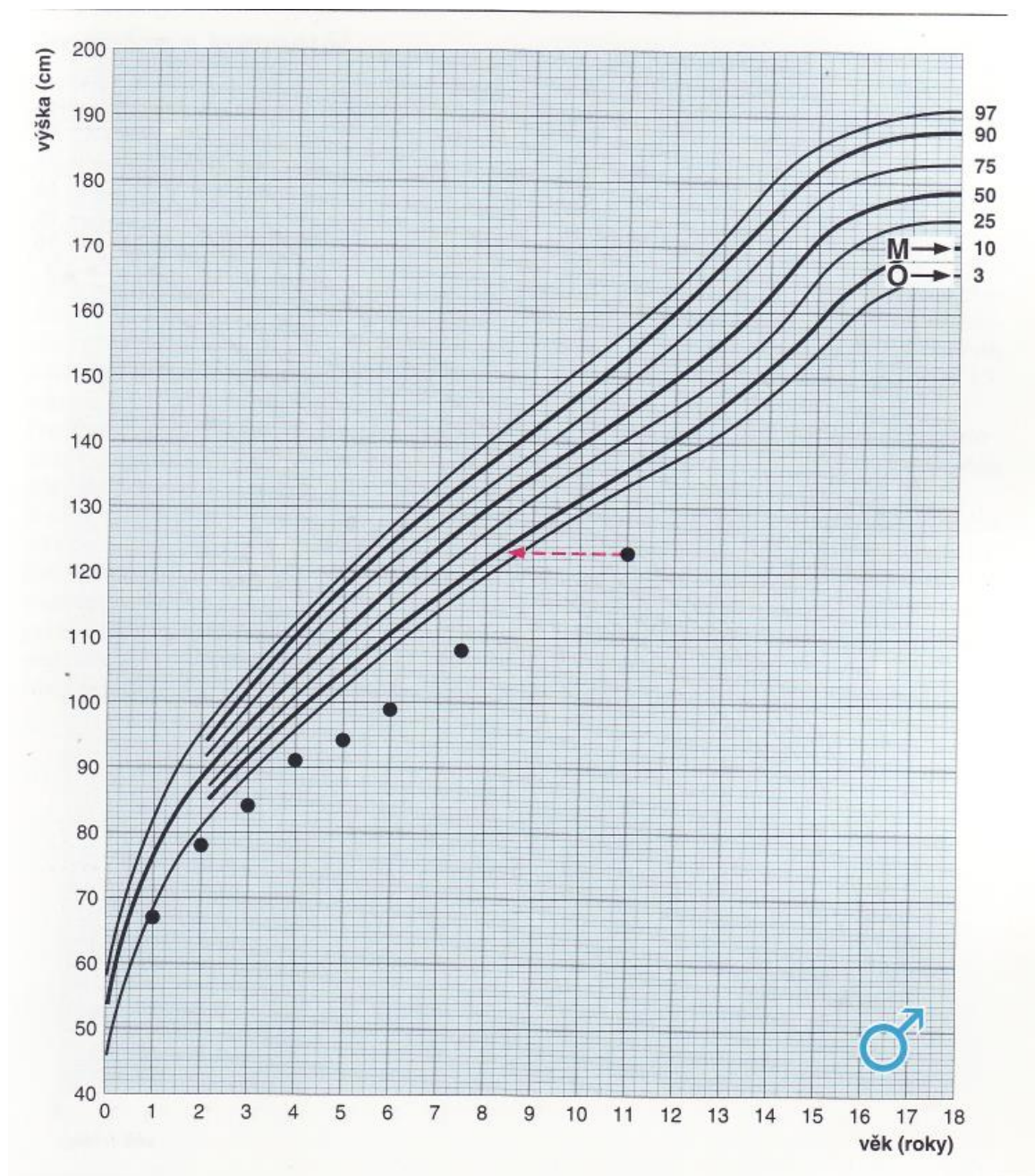
Karlův otec má výšku 167 cm, matka 158 cm, tyto hodnoty jsou zaznamenány na pravý okraj grafu (obrázek 4). Ze záznamů u dětského lékaře vyplývá, že Karel byl vždy mnohem menší, než jeho vrstevníci a nikdy nebyl vážněji nemocen. Při fyzikálním vyšetření byl zjištěn normální nález.

Diagnóza:

Dospělá výška u Karlových rodičů odpovídá 3. – 10. percentilu. V rodině je tedy naznačen familiárně menší vzrůst. Ale Karel je ještě menší, než by odpovídalo predikci podle rodičů. Korigujeme-li Karlovu výšku podle jeho kosterního věku, který je opožděn o 2,5 roku, leží jeho korigovaná výška na 3. – 10. percentilu a odpovídá tak predikované výšce. Za 6 měsíců je kontrolováno růstové tempo a je zjištěno, že Karel vyrostl o 2,5 cm a jeho růstové tempo tedy činí 5 cm/rok, což je v prepubertálním období dostatečné. U Karla byla zjištěna diagnóza: kombinace familiárně menšího vzrůstu a konstitučního opoždění růstu a puberty.

Prognóza:

Děti s kombinací familiárně menšího vzrůstu a konstitučního opoždění růstu a puberty tvoří podstatnou část klientely. Díky kombinaci obou odchylek může dojít již ke skutečně nápadně malému vzrůstu, který donutí rodiče navštívit odborníka. Karel dosáhne dospělé výšky, která bude podobná výšce otce. U většiny chlapců se růst ukončí do 18 let věku, Karel ale poroste ještě o 2 – 3 roky déle. Žádný léčebný postup, který by u Karla dokázal dospělou výšku zlepšit, není znám (Lebl and Krásničanová, 1996a).



Obr. 4 Zakreslení výšky rodičů a Karla do percentilového grafu (převzato z Lebl and Krásničanová, 1996b)

3.5.2. Kazuistika č. 2

Cody je čtrnáctiletý chlapec s malou postavou pod 5. percentilem růstového křivky. Jeho váha byla mezi 10. – 25. percentilem. Učil se vždy dobře a jeho vývoj je bez abnormalit. Hrál fotbal, ale skupinové sporty neměl moc rád. Na střední škole Cody vyniká v přírodních vědách, hraje tenis a chodí plavat s přáteli. V 7. a 8. třídě byl chlapec podle rodičů od spolužáků škádlen díky jeho malému vzrůstu. Rodiče se obávají, aby jeho malá postava neměla špatný vliv na jeho sebevědomí. Otec byl sám jako malý šikanován, protože byl také menší. Přečetl si na internetu o růstovém hormonu a zajímal se, zda by to synovi nemohlo pomoci.

Vyšetření:

Codyho otec měří 165,1 cm, jeho matka měří 157,5 cm, tyto hodnoty se zaznamenaly do percentilového grafu. Prarodiče ze strany otce jsou také menšího vzrůstu. Jeho kostní věk je 12, 6 měsíců. Všechna vyšetření byla normální pro daný věk.

Diagnóza:

V rodině je naznačen familiárně malý vzrůst. Jeho kosterní věk je opožděn o více jak 2 roky. U Codyho byla zjištěna diagnóza: kombinace familiárně menšího vzrůstu a konstitučního opoždění růstu a puberty.

Prognóza:

Léčba růstovým hormonem u Codyho nebyla doporučena. Vzhledem k jeho vysokému věku a jeho nedostatečně malé výšce by léčba růstovým hormonem neměla významnou odezvu (Stein, Frasier, and Stabler, 2004)

4. Závěr

Pod idiopatický malý vzrůst spadají děti, u kterých nebyla prokázána žádná zdravotní příčina, která by souvisela s malým vzrůstem. Výška těchto pacientů, je více než – 2 SD pod odpovídajícím průměrem pro daný věk a pohlaví. Většinu dětí s ISS můžeme rozdělit do dvou podskupin. První podskupinu tvoří děti s familiárně malým vzrůstem. Familiárně malý vzrůst je diagnostikován u dětí, které jsou malé, ale jejich výška odpovídá výšce rodičů. Druhou skupinu tvoří děti s konstitučním opožděním růstu a puberty. Konstituční opoždění růstu a puberty je velmi častou příčinou pro děti s malým vzrůstem a pro pozdější předání do rukou dětského endokrinologa. U těchto dětí je typická malá postava se zpožděním kosterního věku a pozdní sexuální zrání. Kombinace těchto dvou skupin, familiárně malého vzrůstu a konstitučního opoždění růstu a puberty, tvoří velmi podstatnou část klientely, která k endokrinologovi přichází. Je možné, že tito pacienti mohou být nositeli určité patologické vlohy, kterou ale nyní nejsme schopni odhalit, proto se začíná upouštět od pojmu děti „malé, ale zdravé“. V dnešní době se diagnostika poruch růstu stále zlepšuje a díky tomu jsme schopni častěji odhalit příčinu malého vzrůstu i u těchto dětí. A tím i ubývá pacientů, kteří by jinak spadali do této skupiny.

Léčba u idiopatického malého vzrůstu je velmi diskutovaná otázka. Do dnešního dne není jednoznačné, zda je léčba růstovým hormonem tou správnou volbou u pacientů s ISS. Nebyly prokázány přesvědčivé výsledky, které by potvrdily domněnky, že růstový hormon je správnou volbou léčby u dětí s ISS. Naproti tomu Food and Drugs Administration schválil růstový hormon pro léčbu u idiopatického malého vzrůstu. I tak ale zůstaly otázky, zda je vůbec dobré použít růstový hormon v léčbě a pokud ano, tak je nutné zvolit individuální přístup k pacientovi. Několik dlouhodobých studií zaznamenalo pouze malé zlepšení výšky, které ale v konečném důsledku nebyly podstatné a nevedly k doporučení této léčby. V České republice a většině vyspělých evropských zemí se idiopatický malý vzrůst neléčí.

Je tedy ISS nemoc? To je otázka, na kterou stále nejsme schopni jednoznačně odpovědět. U některých dětí s ISS byla prokázána haploinsuficience SHOX genu, konkrétněji to bylo u 2 – 3 % dětí. U 1 z 30 jedinců s ISS se prokázala NPR2 mutace. K jistému závěru budou potřeba další výzkumy a důkladnější zkoumání příčiny malého vzrůstu, zejména procesů na růstové ploténce, u těchto dětí. Pokud by v budoucnosti nastal posun u léčby dětí s ISS nějakým konkrétním lékem, bude nutné stanovit přesná kritéria, kdy, u koho a za jakým účelem tuto léčbu zahájit.

Seznam literatury

- Allen, D.B., and Fost, N.C. (1990). Growth hormone therapy for short stature: Panacea or Pandora's box? *The Journal of Pediatrics* 117, 16–21.
- Attie, K.M. (2000). Genetic studies in idiopathic short stature : *Current Opinion in Pediatrics*.
- Baker, J., Liu, J.-P., Robertson, E.J., and Efstratiadis, A. (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 75, 73–82.
- Barabutis, N., and Schally, A.V. (2010). Growth hormone-releasing hormone: extrapituitary effects in physiology and pathology. *Cell Cycle* 9, 4110–4116.
- Beck, J.C., McGarry, E.E., Dyrenfurth, I., and Venning, E.H. (1958). The metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Ann Intern Med* 49, 1090–1105.
- Bláha, P., Čermák, V., Bošková, R., Krásničanová, H., Lasotová, N., Motyková, J., Riegerová, J., Riedlová, J., Zemková, D., Bultasová, D., et al. (1990). Antropometrie českých předškolních dětí ve věku od 3 do 7 let: Anthropometric studies of the Czech pre-school children from 3 to 7 years. (Praha: Ústav sportovní medicíny).
- Cohen, P. (2013). GH for ISS: a decade of safety and efficacy post-FDA-approval. In *Hormone Research in Paediatrics From Developmental Endocrinology to Clinical Research, Abstracts of 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology*, p. 17.
- Cohen, P., Rogol, A.D., Deal, C.L., Saenger, P., Reiter, E.O., Ross, J.L., Chernausek, S.D., Savage, M.O., and Wit, J.M. (2008). Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, 4210–4217.
- Csapo, M. (1991). Psychosocial Adjustment of Children with Short Stature (Achondroplasia): Social Competence, Behavior Problems, Self-Esteem, Family Functioning, Body Image, and Reaction to Frustrations. *Behavioral Disorders* 16, 219–224.
- Dunkel, L. (2006). Management of children with idiopathic short stature. *Eur J Endocrinol* 155, S35–S38.
- Dyrenfurth, I., Suzuki, H., Onishi, N., Takada, R., Kani, S., Ohkawara, B., Koshida, I., Suzuki, K., Yamada, G., Schwabe, G.C., et al. (2003). The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. *Genes to Cells* 8, 645–654.
- Van der Eerden, B.C.J., Karperien, M., and Wit, J.M. (2003). Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr. Rev.* 24, 782–801.
- Frank, G.R. (2003). Constitutional Delay of Growth and Puberty : *The Endocrinologist*.
- Gollust, S.E., Thompson, R.E., Gooding, H.C., and Biesecker, B.B. (2003). Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. *Am. J. Med. Genet.* 120A, 447–458.

- Hayden, G.F., and Rogol, A.D. (2014). Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics* 164, S1–S14.e6.
- Hermanuseen, M., Anwar, G.M., Aßmann, C., Bláha, P., Bogin, B., Boldsen, J.L., Bonfig, W., Brabec, M., Breitman, F., Buuren, S. van, et al. (2013). *Auxology: Studying Human Growth and Development* (Stuttgart, Germany: E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung).
- Hintz, R.L., Attie, K.M., Baptista, J., and Roche, A. (1999). Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height of Children with Idiopathic Short Stature. *New England Journal of Medicine* 340, 502–507.
- Horton, W.A., Hall, J.G., and Hecht, J.T. (2007). Achondroplasia. *The Lancet* 370, 162–172.
- Houchin, L.D., and Rogol, A.D. (1998). Androgen replacement in children with constitutional delay of puberty: The case for aggressive therapy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 12, 427–440.
- Hunziker, E.B. (1994). Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc. Res. Tech.* 28, 505–519.
- Jelínek, R., Dostál, M., Likovský, Z., Halašková, M., Peterková, R., Titlbach, M., Velický, J., and Zemanová, Z. (2003). *Histologie embryologie* (Charles University).
- Jenšovský, J. (2000). Růstový hormon - základní fyziologické poznatky. In *Růstový Hormon*, (Praha: Galén), pp. 23 – 36.
- Jørgensen, J.O.L., Thuesen, L., Ingemann-Hansen, T., Pedersen, S.A., Jørgensen, I., Skakkebaek, N.E., and Christiansen, J.S. (1989). Beneficial effect of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *The Lancet* 333, 1221–1225.
- Juul, A. (2000). Specifické důvody pro stimulační testy GH u dětí a jejich opakování v dospělosti. In *Růstový Hormon*, (Praha: Galén), pp. 71 – 80.
- Karsenty, G., and Wagner, E.F. (2002). Reaching a Genetic and Molecular Understanding of Skeletal Development. *Developmental Cell* 2, 389–406.
- Kobzova, J., Vignerova, J., Blaha, P., Krejcovsky, L., and Riedlova, J. (2004). The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent. Eur. J. Public Health* 12, 126–130.
- Koloušková, S., and Lebl, J. (2004). Další osud dětí s intrauterinní růstovou retardací. In *Dětská Endokrinologie*, (Praha: Galén), pp. 43 – 55.
- Lacey, K.A., and Parkin, J.M. (1974). CAUSES OF SHORT STATURE: A Community Study of Children in Newcastle upon Tyne. *The Lancet* 303, 42–45.
- LaFranchi, S., Hanna, C.E., and Mandel, S.H. (1991). Constitutional Delay of Growth: Expected versus Final Adult Height. *Pediatrics* 87, 82–87.
- Lebl, J. (2004). Diferenciální diagnostika růstové retardace. In *Dětská Endokrinologie*, (Praha: Galén), pp. 127 – 136.
- Lebl, J., and Krásničanová, H. (1996). *Růst dětí a jeho poruchy* (Praha: Galén).

- Lebl, J., and Zapletalová, J. (2000). Léčba růstovým hormonem u dětí s jeho deficitem. In *Růstový Hormon*, (Praha: Galén), pp. 142 – 152.
- Lebl, J., and Zapletalová, J. (2004). Deficit růstového hormonu u dětí I - poruchy morfogeneze a diferenciace hypofýzy. In *Dětská Endokrinologie*, (Praha: Galén), pp. 59 – 67.
- Lebl, J., Krásničanová, H., and Horká, I. (2000). Osa růstový hormon - IGF-I u dětí. In *Růstový Hormon*, (Praha: Galén), pp. 37 – 52.
- Lee, M.M. (2006). Idiopathic Short Stature. *New England Journal of Medicine* 354, 2576–2582.
- Lee, J.M., Davis, M.M., Clark, S.J., Hofer, T.P., and Kemper, A.R. (2006). Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160, 263–269.
- Lorget, F., Kaci, N., Peng, J., Benoist-Lasselin, C., Mugniery, E., Oppeneer, T., Wendt, D.J., Bell, S.M., Bullens, S., Bunting, S., et al. (2012). Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a *Fgfr3* mouse model recapitulating achondroplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 91, 1108–1114.
- Lui, J., Cheung, C., Zhu, Z., Dimitrov, D., and Baron, J. (2014). Human Monoclonal Antibody Fragments for Targeting Therapeutics to Growth Plate Cartilage. In *The Genetics of Growth: Pediatric Endocrinology*, (Endocrine Society), pp. OR24–4–OR24–4.
- Merrer, M.L., Rousseau, F., Legeai-Mallet, L., Landais, J.-C., Pelet, A., Bonaventure, J., Sanak, M., Weissenbach, J., Stoll, C., Munnich, A., et al. (1994). A gene for achondroplasia–hypochondroplasia maps to chromosome 4p. *Nat Genet* 6, 318–321.
- Nillson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., Lindahl, L., and Isgaard, J. (1994). Hormonal regulation of longitudinal bone growth. *Eur J Clin Nutr* 48 *Suppl 1*, S150–8; discussion S158–60.
- Olney, R.C., Bükülmez, H., Bartels, C.F., Prickett, T.C.R., Espiner, E.A., Potter, L.R., and Warman, M.L. (2006). Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 1229–1232.
- Pasquino, A., Albanese, A., Bozzola, M., Butler, G., Buzi, F., Cherubini, V., Chiarelli, F., Cavallo, L., Drop, S., Stanhope, R., et al. (2001). Idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 *Suppl 2*, 967–974.
- Pedicelli, S., Peschiaroli, E., Violi, E., and Cianfarani, S. (2009). Controversies in the Definition and Treatment of Idiopathic Short Stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 1, 105–115.
- Ranke, M.B. (1996). Towards a Consensus on the Definition of Idiopathic Short Stature. *Hormone Research* 45, 64–66.
- Rappold, G.A., Fukami, M., Niesler, B., Schiller, S., Zumkeller, W., Bettendorf, M., Heinrich, U., Vlachopapadoupoulou, E., Howard, T.D., Onigata, K., et al. (2002). Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 1402–1406.

- Rosenfeld, R.G. (2005). The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Hormone & IGF Research* 15, *Supplement*, 3–5.
- Ross, J.L., Sandberg, D.E., Rose, S.R., Leschek, E.W., Baron, J., Chipman, J.J., Cassorla, F.G., Quigley, C.A., Crowe, B.J., Roberts, K., et al. (2004). Psychological Adaptation in Children with Idiopathic Short Stature Treated with Growth Hormone or Placebo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, 4873–4878.
- Rousseau, F., Bonaventure, J., Legeai-Mallet, L., Schmidt, H., Weissenbach, J., Maroteaux, P., Munnich, A., and Merrer, M.L. (1996). Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia. *J Med Genet* 33, 749–752.
- Rudman, D., Kutner, M.H., Blackston, R.D., Cushman, R.A., Bain, R.P., and Patterson, J.H. (1981). Children with Normal-Variant Short Stature: Treatment with Human Growth Hormone for Six Months. *New England Journal of Medicine* 305, 123–131.
- Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I., and Reiter, E.O. (2007). Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr. Rev.* 28, 219–251.
- Salerno, M., Balestrieri, B., Matrecano, E., Officioso, A., Rosenfeld, R.G., Maio, S.D., Fimiani, G., Ursini, M.V., and Pignata, C. (2013). Abnormal GH Receptor Signaling in Children with Idiopathic Short Stature.
- Savage, M.O. (2013). Idiopathic short stature: still an enigma for therapy and response. In *Hormone Research in Paediatrics From Developmental Endocrinology to Clinical Research, Abstracts of 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology*, p. 17.
- Schwarzer, W., Witte, F., Rajab, A., Mundlos, S., and Stricker, S. (2009). A gradient of ROR2 protein stability and membrane localization confers brachydactyly type B or Robinow syndrome phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 18, 4013–4021.
- Seeds, J.W. (1984). *Impaired Fetal Growth: Definition and Clinical Diagnosis* : Obstetrics & Gynecology.
- SHOX- short stature homeobox, Genetic Home Reference [online]. January 2012 [cit. 2014-07-14]. Dostupné z: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHOX>.
- Sizonenko, P.C., Rabinovitch, A., Schneider, P., Paunier, L., Wollheim, C.B., and Zahnd, G. (1975). Plasma Growth Hormone, Insulin, and Glucagon Responses to Arginine Infusion in Children and Adolescents with Idiopathic Short Stature, Isolated Growth Hormone Deficiency, Panhypopituitarism, and Anorexia Nervosa. *Pediatr Res* 9, 733–738.
- Stabler, B., Siegel, P.T., Clopper, R.R., Stoppani, C.E., Compton, P.G., and Underwood, L.E. (1998). Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *The Journal of Pediatrics* 133, 366–373.
- Stein, M.T., Frasier, S.D., and Stabler, B. (2004). Parent requests growth hormone for child with idiopathic short stature. *J Dev Behav Pediatr* 25, S79–83.
- Thibault, H., Souberbielle, J.C., Taieb, C., and Brauner, R. (1993). Idiopathic Prepubertal Short Stature Is Associated with Low Body Mass Index. *Hormone Research* 40, 136–140.

Thomas, N.S., Maloney, V., Bass, P., Mulik, V., Wellesley, D., and Castle, B. (2004). SHOX mutations in a family and a fetus with Langer mesomelic dwarfism. *Am. J. Med. Genet. 128A*, 179–184.

Trotter, T.L., and Hall, J.G. (2005). Health Supervision for Children With Achondroplasia. *Pediatrics 116*, 771–783.

Velinov, M., Slaughterhaupt, S.A., Stoilov, I., Scott, C.I., Gusella, J.F., and Tsipouras, P. (1994). The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nat Genet 6*, 314–317.

Verweij, M., and Kortmann, F. (1997). Moral assessment of growth hormone therapy for children with idiopathic short stature. *J Med Ethics 23*, 305–309.

Vimpani, G.V., Vimpani, A.F., Pocock, S.J., and Farquhar, J.W. (1981). Differences in physical characteristics, perinatal histories, and social backgrounds between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature. *Arch Dis Child 56*, 922–928.

Visser-van Balen, H. (2006). Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Archives of Disease in Childhood 91*, 433–439.

Vlaski, J., Katanić, D., Privrodski, J.J., Kavecan, I., Vorguicn, I., and Obrenović, M. (2013). [Idiopathic short stature]. *Srp Arh Celok Lek 141*, 256–261.

Walker B. A., Murdoch J., McKusick V. A., Langer L. O., and Beals R. K. (1971). HYpochondroplasia. *Am J Dis Child 122*, 95–104.

Wheeler, P.G., Bresnahan, K., Shephard, B.A., Lau, J., and Balk, E.M. (2004). Short stature and functional impairment: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med 158*, 236–243.

Wit, J.M., Clayton, P.E., Rogol, A.D., Savage, M.O., Saenger, P.H., and Cohen, P. (2008). Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone & IGF Research 18*, 89–110.

Woods, K.A., Camacho-Hübner, C., Savage, M.O., and Clark, A.J.L. (1996). Intrauterine Growth Retardation and Postnatal Growth Failure Associated with Deletion of the Insulin-Like Growth Factor I Gene. *New England Journal of Medicine 335*, 1363–1367.

Xu, J., Bleecker, E.R., Jongepier, H., Howard, T.D., Koppelman, G.H., Postma, D.S., and Meyers, D. (2002). Major Recessive Gene(s) with Considerable Residual Polygenic Effect Regulating Adult Height: Confirmation of Genomewide Scan Results for Chromosomes 6, 9, and 12. *Am J Hum Genet 71*, 646–650.

Yasoda, A., Komatsu, Y., Chusho, H., Miyazawa, T., Ozasa, A., Miura, M., Kurihara, T., Rogi, T., Tanaka, S., Suda, M., et al. (2004). Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat. Med. 10*, 80–86.

Zapletalová, J. (2004). SHOX gen v etiopatogenezi růstové retardace. In *Dětská Endokrinologie*, (Galén), pp. 91 – 99.

Zapletalová, J., and Lebl, J. (2004). Turnerův syndrom - klinická symptomatologie. In *Dětská Endokrinologie*, (Praha: Galén), pp. 101 – 123.

Zinn, A.R., Wei, F., Zhang, L., Elder, F.F., Scott, C.I., Marttila, P., and Ross, J.L. (2002). Complete SHOX deficiency causes Langer mesomelic dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* *110*, 158–163.